

THESIS

MUNICH

1966

Zur Wirkung des Benzilsäure - dimethyl - octyl -
ammonium - aethylester - bromids als Spasmolytikum
unter der Geburt

Georg Mühlberger

München 1966

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

Aus der I. Frauenklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr.W.Bickenbach

Zur Wirkung des Benzilsäure - dimethyl - octyl -
ammonium - aethylester - bromids als Spasmolytikum
unter der Geburt

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Georg Mühlberger

aus

Bayreuth

München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doiz.Dr.F.Zimmer
.....

Mitberichterstatter: Prof.Dr.W.Bickenbach
.....

Dekan: Prof.Dr.M.Kiese
.....

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Oktober 1966
.....

I n h a l t s ü b e r s i c h t

A. Problemstellung

B. Methodik

I. Das Präparat

II. Untersuchung der Wehentätigkeit

1. Externe Tokometrie
2. Auswertung der Kurven

III. Untersuchung der Nebenwirkungen

1. Analgetische Wirkung
2. Unerwünschte Wirkungen auf Mutter und Kind

IV. Versuchsanordnung und Auswertung

1. Messungen mit dem Tokometer
 - a) Gruppe der medikamentös Behandelten
 - b) Gruppe der nicht medikamentös Behandelten
2. Kontrolle der Nebenwirkungen
 - a) Prüfung einer analgetischen Wirkung
 - b) Unerwünschte Wirkungen auf Mutter und Kind

C. Ergebnisse

I. Tokometrische Messungen

1. Gruppe der medikamentös Behandelten
 - a) Applikation durch intramuskuläre Injektion
 - b) Applikation durch Suppositorien
2. Gruppe der nicht medikamentös Behandelten

II. Nebenwirkungen

1. Prüfung einer analgetischen Wirkung
2. Unerwünschte Nebenwirkungen auf Mutter und Kind

- a) Blutverlust, Nachgeburtsperiodendauer,
Verletzungen der Geburtswege, Vacuumextraktionen,
Sectiones.
- b) Wochenbettverlauf, Neugeborenenzustand.
- c) Blutdruck, Pulsfrequenz, Kindliche Herztöne,
Verträglichkeit von BAB.

D. Diskussion

E. Zusammenfassung

Zur Wirkung des
Benzilsäure - dimethyl - octyl -
ammonium - aethylester - bromids
als Spasmolytikum unter der Geburt

A. Problemstellung
=====

Bei experimentellen Untersuchungen an isolierten menschlichen Gebärmutterstreifen und an Uterusstreifen von Kleintieren zur Klassifizierung der speziellen Eigenschaften der Spasmolytika hat JUNG (15) festgestellt, daß Benzilsäure - dimethyl - octyl - ammonium - aethylester - bromid ^{+) (im weiteren Verlauf der Abhandlung kurz BAB genannt) in vitro einen sehr hohen muskulotrop - spasmolytischen Effekt zeigt. JUNG untersuchte die Uterusmuskelstreifen unter physiologischen Bedingungen in einem strömenden Muskelbad und brachte sie mit einer 40 m val K⁺ - Ringerlösung zur Kontraktur. Nach der Applikation einer bestimmten Menge einer spasmolytischen Testsubstanz erschlaffen die Uterusmuskelpräparate sofort in einer von dem Spasmolytikum abhängigen Quantität und Geschwindigkeit, trotz Fortbestehens des Kontraktionsreizes der K⁺ - Ringerlösung.}

Im Vergleich der verschiedenen Präparate miteinander zeigte das BAB einen durchschnittlichen Spannungsverlust von 66 % der Kontraktionsspannung und damit mit Abstand den größten spasmolytischen Effekt (Papaverin 43 %, Erantin 42 %, Monzal 41 %, Efosin 33 %, Dolantin, Avacan und Buscopan 0 %)

<sup>+) Versuchspräparat Ad 205 der Firma C. H. Boehringer Sohn,
Ingelheim a. Rhein</sup>

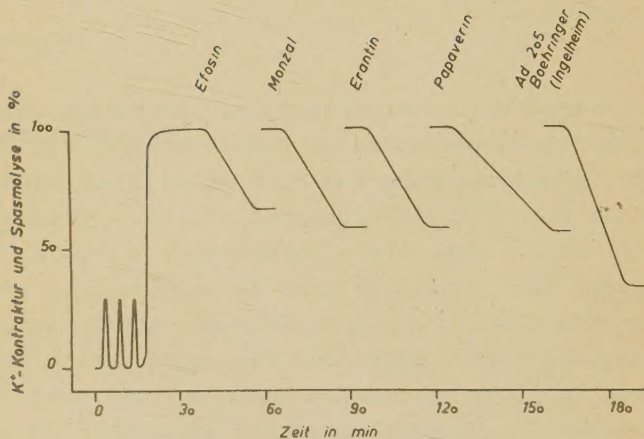


Abb. 1 Die Kurven stellen für jedes Präparat den durchschnittlich "spasmolytischen Effekt" und die Steilheit des Spannungsabfalles nach Applikation dieser Präparate dar. Die Spasmolyse ist in % der mit 100 gesetzten Ausgangskontraktur wiedergegeben (aus JUNG, 15).

Aufgrund dieses ausgezeichneten spasmolytischen Effektes von BAB erschien es lohnenswert, die Wirksamkeit der BAB als geburtshilfliches Spasmolytikum zu untersuchen.

B. Methodik

=====

I. Präparat

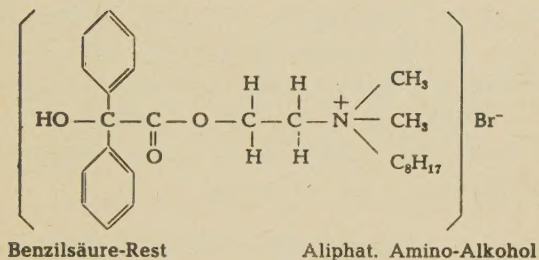


Abb. 2 Strukturformel des BAB

Zur chemischen Struktur des BAB ist zu bemerken, daß eine stärkere spasmolytische Wirkung des quaternisierten Stickstoffatoms schon seit längerem bekannt war. Die Valenzenerhöhung des N war jedoch bisher nur mit Radikalen durchgeführt worden, die nur wenige C-Atome enthielten. Die Einführung einer 8-gliedrigen C-Kette erbrachte eine Abschwächung der Nebenwirkungen bei atropingleichender Spasmolyse. Gleichzeitig gewinnt die Verbindung damit eine ausgeprägte muskultrope papaverinähnliche Wirkung.

Bei den Versuchen von JUNG konnte neben der hohen muskulotropen, spasmolytischen Wirksamkeit keine neurotrope spasmolytische Wirkung des BAB festgestellt werden. Die Motilitätshemmung des Uterus nach BAB-Applikation ist nach Ansicht von JUNG der von Librium gleichzusetzen. Über den Wirkungsmechanismus muskulotrop-spasmolytischer Substanzen ist bekannt, daß sie zu einer elektro-mechanischen Entkoppelung zwischen

Erregungs- und Kontraktilen System führen.

II. Untersuchung der Wehentätigkeit

1. Externe Tokometrie

Von den verschiedenen Möglichkeiten, die Wirkung eines Spasmolytikums sub partu zu überprüfen, haben wir u.a. die externe Tokometrie gewählt, weil sie unter bestimmten Voraussetzungen Befunde ergibt, die Aussagen über einen Teil der zu erwartenden spasmolytischen Wirkungen zulassen. (HUBER, 10, JENNY, 13, JUNG, 16, LANGREDER, 17, WAHL, 30, SAUTER, 25). Außerdem ist diese Methode für die Kreißenden sehr schonend.

Bei den tokometrischen Untersuchungen zur Prüfung der Wirksamkeit des BAB auf die Uterusmuskulatur beurteilten wir:

- a) den Grundtonus
- b) den Akmetonus
- c) die Kontraktionsamplitude
- d) die Wehenfrequenz
- e) die Wehendauer

Als Meßinstrument diente uns der Tokometer nach RECH (23). Der "Fühler" des Tokometers wog 870 g, die Auflagefläche war 190 qcm und der Stempeldruck betrug bei einem Stempelquerschnitt von 1 qcm 200 g. Dieser Stempel hatte eine Hubhöhe von 18 mm, wobei aber die nutzbare Hubhöhe nur 10 mm hoch war. Die Hubhöhe von 1 mm wurde auf dem Registrierstreifen in 7-facher Vergrößerung wiedergegeben, Abb. 3.

Allerdings haben wir nicht mit Bleibändern, sondern nach REYNOLDS (24) mit doppelseitig klebendem Pflaster gearbeitet, um die Belastung für die Gebärenden nicht zu groß werden zu lassen. In verschiedenen Fällen unterstützte ein kurzer Latkoplaststreifen den Halt des Gerätes. Diese

Befestigungsart ermöglichte es, das Mitregistrieren von Form- und Lageänderungen des Uterus auszuschließen.

Eine weitere Veränderung am Originalgerät bestand darin, daß wir als Stromquelle keine Batterie, sondern nach Einbau eines Gleichrichters und eines Transformators die Netzspannung benutzten.

Entscheidend bei der Tokometrie ist die Handhabung des Tokometers. SAUTER (25) verlangt das Aufpressen des Gerätes, um die leitungs-dämpfende Wirkung der Bauchdecken möglichst auszuschließen. HUBER (9) hält dem berechtigt entgegen, daß der für die Messung entscheidende Stempel mit einem Druck von 200/g/qcm auf die Bauchdecke drückt. Um diesen Druck für die Gesamtauf-lagefläche des Gerätes zu erreichen, müßte es ein Gewicht von 38 kg haben! Allein optisch konnte nach Abnahme des Tokometers "ein hoher Stempeldruck" festgestellt werden, da der Stempel regelmäßig auf der Bauchhaut der Gebärenden einen lange sichtbaren Abdruck hinterließ.

Wir haben jedenfalls die Methode nach FREY, RECH, HUBER, LANGREDER beibehalten, die auf ein besonderes Aufpressen des Tokometers verzichten. Das relativ hohe Gewicht des "Fühlers" gewährleistet eine sichere ruhige Lage während der Messungen.

Bis auf eine Kreißende hat niemand das Gewicht des Gerätes als lästig empfunden. Lediglich das zweistündige Auf-dem-Rücken-liegen war einigen Kreißenden unangenehm.

Bei den Versuchen haben wir mit einer Exkursionsbreite des Stempels von 1 cm gearbeitet und nur in begründeten Fällen haben wir diese Hubhöhe verändert. Für unsere Versuche spielten diese Veränderungen keine Rolle, da wir ganz bewußt

auf Vergleiche zwischen den einzelnen Gebärenden verzichtet haben, weil die Messung des absoluten Grund- oder Akmetonus mit dieser Methode unmöglich ist. Bei jeder Gebärenden liegen schließlich völlig verschiedene Verhältnisse in Bezug auf Elastizität und Dicke der Bauchdecken, Radius, Innendruck und Wanddicke des Uterus vor. Diese fünf Faktoren beeinflussen maßgeblich die tokometrischen Kurven (HUBER, 10), so daß ein Vergleich mit absoluten Werten zwischen mehreren Gebärenden nicht möglich ist.

Schließlich dürfen wir die Reibung des Zahnradgetriebes im RECH'schen Tokometer, auf die HÜBER verweist, für die Messung der doch recht langsam ablaufenden Wehentätigkeit als äußerst gering und nicht nachteilig für unsere Messungen ansehen, zumal immer darauf geachtet wurde, daß der "Fühler" senkrecht auf der Bauchdecke befestigt war.

Den initialen "Härteabfall" (WOLF 31, HUBER 10) haben wir prinzipiell dadurch auszuschalten versucht, daß wir in jedem Fall die Frauen über die Wehenmessung aufgeklärt und versucht haben, den Kreißenden jede Befangenheit und Ängstlichkeit zu nehmen. Somit haben wir eventuellen unbewußten Verspannungen und Verkrampfungen soweit als möglich vorgebeugt. Außerdem wurde nach Aufsetzen des Fühlers einige Minuten gewartet, bevor mit der Registrierung begonnen wurde.

Der Entlastungseffekt beim Anheben des Gerätes (HUBER 10, SAUTER 25) konnte auch beobachtet werden, allerdings stellte sich der Grundtonus sehr bald wieder in alter Höhe ein. Im übrigen haben wir es streng vermieden, den Tokometer während der Versuchsdauer in irgendeiner Form zu bewegen. Schließlich verschwindet dieser Entlastungseffekt mit zunehmender Muttermundseröff-

nung, so daß dieser Effekt kaum als Fehlerquelle in Frage kommt.

Da der Fühler waagrecht stehen mußte, kam als Auflagefläche bei der auf dem Rücken liegenden Gebärenden nur die Medianlinie in Frage und weil das unter dem Meßstempel liegende Uterussegment, ein Segment sein sollte, an dem die Kontraktionswellen kräftig sind und dies nach den Ergebnissen von REYNOLDS und CALDEYRO-BARCIA (4) ganz besonders im oberen Bereich des Uterus der Fall ist, während die Kontraktionswellen nach unten zu abnehmen, erfolgte bei all unseren Messungen die Ableitung ein bis drei Querfinger oberhalb des Nabels. Auch LANGREDER (17) empfiehlt als Ableitungsstelle einen Ort 3 cm oberhalb des Nabels.

2. Auswertung der Kurven

- a) Unter Grundtonus = GT verstehen wir, wie aus Abb. 3 ersichtlich ist, die durchschnittliche Basis der Wehenkurve.
- b) Der Akmetonus = AT stellt die Amplitudenhöhe bzw. durchschnittliche Gipfelspannung der Wehenkurve dar. (Abb. 3)

GT und AT wurden auf dem Registrierstreifen abgemessen.

- c) Die Kontraktionsamplitude = KA gibt die Differenz zwischen Akmetonus und Grundtonus wieder, als $KA = AT - GT$, (Abb. 3).
- d) Die Wehenfrequenz = F ist die Anzahl der Wehen pro 15 Minuten. Dabei haben wir Wehen, deren Kontraktionsamplitude weniger als $1/6$ der durchschnittlichen Kontraktionsamplituden erreichte, nicht mit ausgezählt. Ebenso blieben die künstlich durch Zäpfchen-einführen oder durch Rectaluntersuchung = RU erzeugten Wehen unberücksichtigt. Wehen, mit zwei oder mehreren Gipfeln haben wir als eine Wehe gezählt. (Abb. 3)
- e) Die Wehendauer = D ist die Zeit, die vom Verlassen des Grundtonus der Wehenkurve und dem Wiedererreichen des Grundtonus vergeht. (Abb. 3) Dabei konnte der Beginn der Wehe sehr gut festgestellt werden, weil das Aufsteigen des linken Kurvenschenkels immer sehr rasch erfolgte, während das Ende der Wehe schwieriger zu bestimmen war, weil der absteigende Kurvenanteil im allgemeinen flacher war und die Angleichung an den Grundtonus (= Ende der Wehe) nur allmählich erfolgte. Entsprechend dem Vorschub des Streifens entsprach 1 cm = 1 Minute.

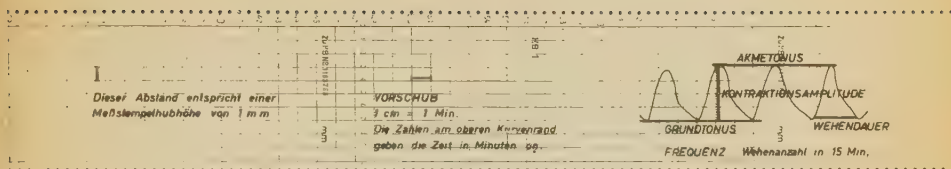


Abb. 3 Graphische Erklärung der Meßstempelhubhöhe, des Registrierstreifenvorschubes und der Wehenkurve

f) Unterschiedswerte (Δ GT, Δ AT, Δ KA, Δ F, Δ D.) In unseren Versuchen haben wir GT, AT, KA, F und D vor Applikation des Spasmolytikums bestimmt und so die Ausgangswerte erhalten. Um die Wirkung des Medikamentes in Abhängigkeit von der Zeit beurteilen zu können, wurde dann jeweils in 15 Minuten-Intervallen nach der Spasmolytikum-Applikation die genannten tokometrischen Meßwerte bestimmt. Schließlich wurde für die 1. 2. 3..... Viertelstunde nach der Medikamentenverabfolgung die Unterschiede der einzelnen Meßgrößen zu den Ausgangswerten ermittelt:

Δ GT	1, 2, 3	
Δ KA	1, 2, 3	
Δ D	1, 2, 3	
Δ AT	1, 2, 3	
Δ F	1, 2, 3	

Auf diese Art und Weise konnten wesentliche Veränderungen im Kurvenverlauf als Faktor der Zeit festgestellt werden.

g) Wirkungsquotient = WQ

Während für die Wehrendauer und -frequenz die absoluten Werte ermittelt wurden, konnten wir aus bereits angeführten Gründen die Werte für Grundtonus, Akmetonus und der aus beiden resultierenden Kontraktionsamplitude nur qualitativ ermitteln.

Die Bestimmung des WQ wurde folgendermaßen vorgenommen:

Bei positiven Δ GT wurde der WQ im Einzelfall = 1

Bei negativen Δ GT wurde der WQ im Einzelfall = - 1

Bei unverändertem Δ GT wurde der WQ im Einzelfall = 0 gesetzt.

Entsprechend wurde bei der Berechnung des WQ von Δ AT und Δ KA verfahren.

Der durchschnittliche Wirkungsquotient ist die Summe aller einzelnen Wirkungsquotienten dividiert durch die Anzahl der Fälle.

Wenn im weiteren Verlauf dieser Abhandlung vom Wirkungsquotienten gesprochen wird, ist immer der durchschnittliche Wirkungsquotient gemeint.

III. Untersuchung der Nebenwirkungen

Neben den tokometrischen Untersuchungen wurde besonders auf folgende Nebenwirkungen geachtet:

1. Analgetische Wirkung

2. Unerwünschte Wirkungen auf Mutter und Kind.

Es wurde bei jeder Geburt kontrolliert:

a) der Blutverlust

- b) die Nachgeburtsperiodendauer
- c) das Vorkommen von Verletzungen der Geburtswege.

Außerdem wurden besonders vermerkt

- d) die Vacuumextraktionen und
- e) die Sectiones.

Ferner wurde

- f) der Wochenbettsverlauf und
 - g) der Zustand des Neugeborenen kontrolliert und
- schließlich wurden noch
- h) die systolischen und diastolischen Blutdruckänderungen
 - i) die Pulsfrequenzänderungen und
 - k) die Verträglichkeit des BAB
- kontrolliert.

IV. Versuchsanordnung und Auswertung

Eine Auswahl im untersuchten Kollektiv wurde nur insofern getroffen, als Gebärende mit Nephropathien und mit Hypertonie zu den Messungen nicht mit herangezogen worden sind.

1. Messungen mit dem Tokometer

Das Gesamtkollektiv wurde in 2 Gruppen eingeteilt:

- a) Die Gruppe der medikamentös Behandelten bestand aus Gebärenden, die mindestens zwei Stunden vor der Messung keine Medikamente bekommen hatten.

Die Muttermundweite bei Applikation des Spasmolytikums wurde durch Rectaluntersuchung festgestellt.

Bei der Auswertung wurde außerdem unterschieden zwischen der

- á) intramuskulären Injektion (wenn nicht anders vermerkt, wurden 2 ml BAB appliziert)
und der Medikamenten-Applikation durch
- B) Suppositorien. Es wurden jeweils 2 Suppositorien BAB gleichzeitig verabreicht.

b) Gruppe der nicht medikamentös Behandelten

Um mögliche Variationen des Grund- und Akmetonus bei einer nicht medikamentös behandelten Gebärenden im Verlauf einer Eröffnungsperiode erfassen zu können, haben wir auf dieselbe Art und Weise, wie bei den medikamentös Behandelten, den Wirkungsquotienten zu verschiedenen Zeitpunkten errechnet. Dabei haben wir diejenigen Ergebnisse, welche im ersten Viertel der Gesamtversuchsdauer gewonnen wurden, als Ausgangswerte verwendet.

2. Kontrolle der Nebenwirkungen

Da in der Beurteilung der Nebeneffekte des BAB bei Einzelwirkungen die physiologische Streubreite von $\pm 10\%$ öfters ganz leicht, sowohl zur positiven wie zur negativen Seite, überschritten wurde, haben wir, um ein besser überschaubares Ergebnis zu bekommen, nur diejenigen Fälle herausgestellt, die eine Streubreite von $\pm 15\%$ überschritten haben.

Bei der Untersuchung der Nebenwirkungen wurden auch die Gebärenden, bei denen tokometrische Messungen durchgeführt worden sind, miterfaßt.

a) Prüfung einer analgetischen Wirkung des BAB.
Zur Feststellung einer analgetischen Wirkung wurden durchgeführt:

á) Tokometrische Messungen und Befragung der Kreißenden. In einigen Fällen wurde die Gebärende gebeten zu sagen, wann sie eine Wehe empfindet, wann der Wehenschmerz einsetzt und wann Wehenschmerz und Wehenempfindung wieder verschwinden. Die Angaben der Kreißenden wurden dann auf dem Registrierstreifen vermerkt.

B) Alleinige Befragung der Kreißenden
Die Kontrolle über die analgetische Wirkung wurde so durchgeführt, daß die Gebärende 30-60 Minuten nach BAB-Applikation ganz beiläufig gefragt wurde, ob denn die Wehenschmerzen etwas nachgelassen hätten, oder ob sie schlimmer geworden seien.

b) Unerwünschte Wirkungen auf Mutter und Kind

Hier erschien uns die Einteilung des Kollektives in zwei Gruppen am zweckmäßigsten:

Gebärende mit BAB und anderen Medikamenten behandelt

Gebärende nur mit BAB behandelt.

Diese beiden Gruppen wurden nochmals in I.-Para und Mehrpara unterschieden.

Die Angaben über den Blutverlust beruhen auf dem Schätzwert des behandelnden Arztes.

Bei der Beurteilung von

24 Wochenbettsverlauf und bei der Beurteilung des Neugeborenenzustandes

haben wir im Interesse einer besseren Übersicht auf die weitere Unterteilung im I.-Para und Mehrpara verzichtet und demzufolge nur zwei Gruppen gebildet.

Gebärende mit BAB und anderen Medikamenten behandelt

Gebärende nur mit BAB behandelt.

Schließlich wurden die

Blutdruckänderungen

Pulsfrequenzänderungen

Kindliche Herzton-Frequenzänderungen und die

Verträglichkeit des BAB

bei allen untersuchten Frauen zusammen dargestellt. Dabei wurden die Kontrollen bis 90 Minuten nach BAB-Applikation durchgeführt.

C. Ergebnisse

=====

Im Verlauf eines Jahres wurde BAB insgesamt 323 Gebärenden appliziert:

146 mal	1 ml	i. m.
207 mal	2 ml	i. m.
17 mal	1 Suppositorium	
<u>89 mal</u>	2 Suppositorien	
459	Applikationen von BAB	

I. Tokometrische Messungen

Bei 82 Gebärenden wurden durchschnittlich zwei Stunden lang tokometrische Messungen vorgenommen. Darunter waren

65 Gebärende, denen 2 ml BAB und
5 Gebärende, denen 2 Suppositorien BAB
verabreicht wurden,
sowie 12 Gebärende, die nicht medikamentös behandelt wurden.

Unter weiteren 16 Fällen, deren Wehenkurven nicht ausgewertet werden konnten, befanden sich

7 Fälle, die wegen Fruchtblasensprunges während der Messungen eliminiert werden mußten,

6 Messungen konnten aus verschiedenen anderen Gründen nicht zu Ende geführt werden und

3 Kurven waren durch mütterliche oder kindliche Unruhe zu sehr gestört.

1. Gruppe der medikamentös behandelten Gebärenden

a) BAB-Applikation durch intramuskuläre Injektion

65 Gebärenden wurden bei einer durchschnittlichen Muttermundsweite von 4 - 5 cm je 2 ml BAB intramuskulär injiziert. Vor der BAB-Applikation wurde durchschnittlich 34 Minuten und nach der Applikation durchschnittlich 72 Minuten tokometriert.

Der G R U N D T O N U S erhöhte sich in 24 Fällen, blieb in 5 Fällen unverändert und erniedrigte sich in 36 Fällen. Der Wirkungsquotient war zu allen Meßzeiten negativ und betrug kurz nach Applikation -0,24. Dieser Wert blieb bis zur 45. Minute nach Applikation erhalten, dann stieg der WQ bis zur 75. Minute auf -0,18. (Abb. 4 und Tab. 1)

Der A K M E T O N U S erhöhte sich in 35 Fällen, blieb in 6 Fällen unverändert und erniedrigte sich in 24 Fällen. Der Wirkungsquotient blieb während der Meßdauer immer positiv und erreichte in der 75. Minute nach Applikation mit 0,2 seinen Höchstwert. (Abb. 4 und Tab. 1)

Eine Erhöhung der K O N T R A K T I O N S - A M P L I T U D E konnte in 40 Fällen beobachtet werden, während sie in 7 Fällen unverändert blieb und in 17 Fällen erniedrigt wurde. Der Wirkungsquotient war zu allen Meßzeiten positiv und hatte sein Maximum mit 0,35 in der 45. Minute. (Abb. 5 und Tab. 1)

Die WEHENFREQUENZ erhöhte sich während der Versuchsdauer im Durchschnitt von $4\frac{1}{2}$ Wehen auf 5 Wehen in 15 Minuten. Nach Absinken der Wehenfrequenz während der ersten Viertelstunde nach Applikation, blieb sie bis zur 75. Minute nach Applikation ständig über dem Ausgangswert. (Abb. 6 und Tab. 1)

Bei der WEHENDAUER konnten keine wesentlichen Veränderungen festgestellt werden. Durchschnittlich dauerte eine Wehe 110 sek. (Abb. 6 und Tab. 1)

Insgesamt gesehen lassen die Ergebnisse deutlich ein Maximum der Medikamentenwirkung zwischen der 15. und 60. Minute erkennen.

b) BAB-Applikation durch Suppositorien

5 Gebärenden wurden bei einer durchschnittlichen Muttermundweite von 4 cm, je 2 Suppositorien BAB eingeführt. Vor der BAB-Applikation wurde durchschnittlich 25 Minuten und nach der Applikation durchschnittlich 80 Minuten tokometriert.

Im einzelnen gab es folgende Ergebnisse:

Der GRUNDTONUS erhöhte sich in 2 Fällen, blieb unverändert in 2 Fällen und erniedrigte sich in 1 Fall. Der Wirkungsquotient wurde lediglich zwischen der 60. und 75. Minute nach Applikation negativ. (Abb. 7 und Tab. 2)

Beim A K M E T O N U S wurde eine Erhöhung in 2 und eine Erniedrigung in 3 Fällen festgestellt, wobei der Wirkungsquotient während der Versuchsdauer nie positiv wurde. In der 75. Minute nach Applikation erreichte der WQ wieder den Ausgangswert. (Abb. 7 und Tab. 2)

Die K O N T R A K T I O N S A M P L I T U - D E erhöhte sich einmal und erniedrigte sich viermal. Der Wirkungsquotient wurde während der Dauer der Messungen nie positiv und hatte in der 75. Minute nach Applikation den Ausgangswert wieder erreicht. (Abb. 8 und Tab. 2)

Die W E H E N F R E Q U E N Z blieb bei leichter Tendenz zur Erniedrigung unverändert bei 5 Wehen pro 15 Minuten. In der 60. Minute nach Applikation kam es zu einem deutlichen Absinken und in der 75. Minute war der Ausgangswert wieder erreicht. (Abb. 9 und Tab. 2)

Die W E H E N D A U E R erhöhte sich unwesentlich. Durchschnittlich dauerte eine Wehe 110 sek. (Abb. 9 und Tab. 2)

Die Anzahl der Gebärenden (5 Fälle), denen Suppositorien verabreicht und an denen gleichzeitig tokometrische Messungen durchgeführt worden sind, ist zu gering, als daß gültige Aussagen gemacht werden könnten. Lediglich die erhöhte Wehendauer erfüllte die gestellten Forderungen. Mit gutem Willen kann für die Zeit 60 bis 75 Minuten nach Applikation von BAB ein Einsetzen der medikamentösen Wirkung gesehen werden.

Dafür sprechen das deutliche Absinken des Grundtonus ab der 45. Minute, das Ansteigen des Akmetonus ab der 60. Minute, die Zunahme der Wehenfrequenz ab der 60. Minute nach kurz vorhergehender deutlicher Abnahme - ein Effekt, der auch bei der intramuskulären Applikation beobachtet wurde, hier allerdings bereits um die 15. Minute - die ganz leicht erhöhte Wehendauer und die Tatsache, daß die Kontraktionsamplitude nach anfänglichem Absinken in der 75. Minute nach Applikation wieder den Ausgangswert erreicht hatte.

2. Gruppe der nicht medikamentös behandelten Gebärenden

Bei 12 Gebärenden wurden die tokometrischen Messungen bei einer Muttermundweite von 4 - 5 cm durchgeführt. Dabei wurde zur Gewinnung der Ausgangswerte durchschnittlich 23 Minuten und nachher durchschnittlich 67 Minuten tokometriert.

Es kam zu folgenden Ergebnissen:

Der G R U N D T O N U S erhöhte sich in 6 Fällen, blieb einmal unverändert und erniedrigte sich in 5 Fällen. Der Wirkungsquotient bewegte sich anfänglich schwach im negativen Bereich und war am Ende der Versuchsdauer leicht positiv, zeigte also eine steigende Tendenz. (Abb. 10 und Tab. 3)

Der A K M E T O N U S erhöhte sich in 6 Fällen, blieb einmal unverändert und erniedrigte sich in 5 Fällen, wobei der Wirkungsquotient eine leichte Tendenz zur Erniedrigung zeigte. (Abb. 10 und Tab. 3)

Eine Erhöhung der K O N T R A K T I O N S A M -
P L I T U D E konnte in 6 Fällen festgestellt
werden und genau so oft kam es zu einer Erniedrigung. Der Wirkungsquotient wurde ab der 60. Minute nach Applikation deutlich positiv.
(Abb. 11 und Tab. 3)

Die W E H E N F R E Q U E N Z erhöhte sich von 4 1/2 Wehen auf 5 Wehen in 15 Minuten, dabei zeigte sich zwischen der 45. und 75. Minute die stärkste Steigerung. (Abb. 12 und Tab. 3)

Die W E H E N D A U E R erniedrigte sich unwesentlich. Die durchschnittliche Wehendauer betrug 135 sek. (Abb. 12 und Tab. 3)

In der Gruppe der nicht medikamentös Behandelten erfüllten nur die erhöhte Wehenfrequenz und der minimal erhöhte Akmetonus die gestellten Forderungen. Die Abbildungen 10, 11, 12 geben keine eindeutigen Hinweise, lediglich die Kontraktionsamplitude vergrößerte sich gegen Ende der Messungen.

II. Nebenwirkungen

1. Prüfung einer analgetischen Wirkung des BAB

a) Mit Hilfe tokometrischer Messungen und Befragung der Gebärenden

Es hat sich gezeigt, daß der Tokometer häufig eine Wehe früher anzeigt, als es die Gebärende angibt. Außerdem wurde festgestellt, daß beim aufsteigenden Schenkel der Wehenkurve die Empfindungs- und Schmerzschwelle etwas tiefer (also dem GT genähert) liegt,

als beim absteigenden Schenkel. Eine deutliche Erhöhung der Schmerzschwelle konnte nach der Applikation von BAB nicht gefunden werden.

b) Befragung der Gebärenden

Die Antworten der Gebärenden auf die Frage nach der Intensität des Wehenschmerzes ergaben keinen Anhaltspunkt dafür, daß BAB eine analgetische Wirkung besitzt. In einigen Fällen mußte den Kreißenden sogar Lachgas (30 % N_2O , 70 % O_2) gegeben werden, da sonst wegen der starken Wehenschmerzen bei manchen Frauen eine Beendigung der Messungen nicht möglich gewesen wäre.

2. Unerwünschte Nebenwirkungen des BAB auf Mutter und Kind

- a) Die Kontrolle über den Blutverlust, die Nachgeburtsperiodendauer, Verletzungen der Geburtswege, Vacuumextraktionen und Sectiones ergab folgendes Ergebnis:

BLUTVERLUST

=====

	Mit BAB und anderen Medikamenten behandelt		Nur mit BAB behandelt	
	I.-Para	Mehrpara	I.-Para	Mehrpara
Anzahl der Gebärenden	140	87	26	46
Anzahl der Geb. mit mehr als 250 ccm Blutverlust	10	9	--	4
Durchschnittlicher Blutverlust in ccm	200	200	200	200
Minimum des Blutverlustes in ccm	100	100	100	100
Maximum des Blutverlustes in ccm	500	850	250	800

Die Zahl der Frauen mit einem Blutverlust von über 250 ccm ist mit insgesamt 23 von 279 hoch. Die Blutungen erklären sich in 9 Fällen mit placentaren Ursachen und in 6 Fällen lagen Risse am Geburtskanal vor; verbleiben noch 7 Fälle mit stärkeren Lösungsblutungen und dazu kommt noch ein Fall von Atonie, wobei auch eine regelwidrige Form der Placenta vorlag. Für die starken Blutungen bei Rissen am Geburtskanal bei regelwidrig geformten, zu großen oder manuell gelösten Placenten kann das Medikament nicht verantwortlich gemacht werden. So bleiben noch 8 Fälle von 279 und dieses Ergebnis hält sich im Normbereich. Die Überprüfung des Blutverlustes während der Geburt mit den in der Klinik üblichen Methoden zeigt, daß die ausschließ-

lich mit BAB behandelten Gebärenden keinesfalls mehr geblutet haben, als die Gebärenden einer Vergleichsgruppe.

NACHGEBURTSPERIODENDAUER.

=====

	Mit BAB und anderen Medikamenten behandelt		Nur mit BAB behandelt	
	I.-Para	Mehrpara	I.-Para	Mehrpara
Anzahl der Gebärenden	131	87	26	43
Durchschnitt (ohne manuelle Lösungen) in Minuten	10	10	11	10
Minimum in Minuten	ø	ø	4	3
Maximum in Minuten	40	50	40	35
Dazu manuelle Lösungen	5	4	--	1

Die Nachgeburtsperiodendauer war innerhalb der Norm und zeigte keine auffällige Veränderung. Auch die Anzahl der manuellen Placenta-Lösungen befindet sich im Normbereich.

ANDERE KOMPLIKATIONEN

=====

Anzahl der Gebärenden	Mit BAB und an- deren Medikamenten behandelt		Nur mit BAB behandelt	
	I.-Para	Mehrpara	I.-Para	Mehrpara
Anzahl der Gebärenden	145	91	27	48
<u>CERVIXRISSE</u>	9	0	--	1
SONSTIGE Ver- letzungen der Geburtswege	10	4	2	5
<u>VACUUMEX- TRAKTIONEN</u>	21	1	1	2
<u>SECTIONES</u>	6	4	1	-

Die Anzahl der Risse am Geburtskanal, die Zahl der Vacuumextraktionen und der Sectiones zeigten nichts Auffälliges.

Bei der Beurteilung des Wochenbettverlaufs und des Neugeborenenzustandes wurde auf die Unterteilung in I.-Para und Mehrpara verzichtet.

WOCHENBETTVERLAUF

=====

	Mit BAB und an- deren Medikamenten behandelt	Nur mit BAB behandelt
Anzahl der Gebärenden	236	75
Uterusrückbildung am 4. Wochenbetts- tage, ... Quer- finger unterhalb des Nabels	3	2 - 3
Stuhlgang durch- schnittlich am ... Wochenbettstage	3	3
Subinvolutio uteri	23	5
Lochialverhaltung	8	3
Hypertonie	3	2
Hypotonie	2	-
Oberflächliche Thrombose	6	2
Ziehen in der Brust	1	1
Cystitis	4	1
Sek. Anaemie	13	-
Bakteriurie	2	-

Der Wochenbettverlauf darf als normal bezeichnet werden.
Die in der Tabelle aufgeführten mehr oder minder patholo-
gischen Zustände zeigten keine Neigung zur Häufung.

ZUSTAND DES NEUGEBORENEN

=====

	Mit BAB und an- deren Medikamenten behandelt	Nur mit BAB behandelt
Anzahl der Neugeborenen	236	75
Weiß-asphyktisch	2 ¹⁾	1 ²⁾
Blau-asphyktisch	10 ³⁾	2 ⁴⁾

Fußnoten:

1. Es handelte sich um zwei Steißlagen. Applikation von BAB bereits 4 bzw. 10 Stunden vor Geburt.
2. Der Kreißenden wurde 1 Stunde 13 Minuten vor Geburt 1 ml BAB verabreicht. Sie erhielt außerdem 3 Minuten vor Geburt Evipannarkose.
3. Es handelte sich um:
 - a) Neugeborenes von 930 g.
 - b) In der EÖP bereits Abgang von erbsbreiartigem Fruchtwasser. 2 ml BAB-Applikation 5 Stunden 33 Minuten, vor Geburt.
 - c) 3 Sectiones. 2 ml BAB-Applikation 1 Stunde 45 Minuten, 7 bzw. 8 Stunden vor Operation.
 - d) Vacuumextraktion nach Geburtsstillstand.
Applikation von 2 Suppositorien BAB 4 Stunden 30 Minuten vor Geburt.
 - e) Bei den restlichen 4 Fällen wurde BAB
 - 2 Stunden 35 Min. vor Geburt (2 Supp.)
 - 1 Stunde 17 Min. vor Geburt (1 ml u. 1 VE)
 - 2 Stunden 08 Min. vor Geburt (1 ml)
 - 2 Stunden 15 Min. vor Geburt (2 ml)appliziert.

4. a) Der Gebärenden wurden 47 Minuten vor Geburt 2 ml BAB verabreicht.

b) Der Gebärenden wurde 49 Minuten vor Geburt 2 ml BAB und 1 VE verabreicht.

Von den drei weiß-asphyktischen Kindern sind zwei durch die Steißlage zu erklären.

Von den 12 blau-asphyktischen Neugeborenen sind die Frühgeburt, die drei durch Sectio (BAB-Applikation lange vor Operation) entwickelten Kinder, das mittels einer Vacuumextraktion nach Geburtsstillstand geborene Kind und das Kind, bei dem die Verabreichung von BAB bereits über 5 Stunden vor Geburt erfolgt ist, zur Beurteilung einer schädigenden Wirkung von BAB auf das Atemzentrum des Kindes nicht zu berücksichtigen. Es bleiben noch 6 von 311 Kindern, d.h. 1,9 % und auch hier befinden wir uns im Normbereich. Verstorben ist nur das frühgeborene Kind von 930 g.

c) Bei der Beurteilung der Änderungen vor Blutdruck, Pulsfrequenz, kindlichen Herztonfrequenz nach BAB-Applikation, sowie der Verträglichkeit von BAB haben wir gänzlich auf eine Gruppen~~ent~~teilung verzichtet, weil für eine Veränderung dieser Werte z.B. die Zahl der vorausgegangenen Geburten unbedeutend ist.

Systemische Blutdruckänderungen innerhalb

=====

90 Minuten nach Applikation von BAB. (Abb. 13)

Zahl der Applikationen	211
Mehr als 15 % erniedrigt	2
Innerhalb $\pm$ 15 %	202
Mehr als 15 % erhöht	7

Dabei kam es zu folgendem Extremwert:

Gebärende, der 1 ml BAB 8 Stunden 11 Minuten vor Geburt bei einem RR von 140/100 appliziert wurde, zeigte 30 Minuten später einen RR von 160/120 und nochmals 50 Minuten später 170/105 mmHg.

Diastolische Blutdruckänderungen innerhalb

=====

90 Minuten nach Applikation von BAB (Abb. 14)

Zahl der Applikationen	211
Mehr als 15 % erniedrigt	3
Innerhalb $\pm$ 15 % erhöht	202
Mehr als 15 % erhöht	6

Als Extremwert wurde bei einer Gebärenden, der 3 Stunden 43 Minuten vor Geburt bei einem RR von 130/90 2 ml BAB appliziert wurden, 80 Minuten später ein RR von 100/60 mm Hg gemessen.

Im allgemeinen blieb der Blutdruck nach BAB-Applikation unverändert. Lediglich in einem Falle stieg der systolische Blutdruck wesentlich höher als normal und einmal fiel der diastolische Blutdruck sehr stark, ohne daß - abgesehen von der BAB-Applikation - eine Ursache für diese Veränderungen gefunden werden konnte.

Pulsfrequenzänderungen innerhalb 90 Minuten

=====

nach Applikation von BAB (Abb. 15)

Zahl der Applikationen	163
Mehr als 15 % erniedrigt	2
Innerhalb $\pm$ 15 %	146
Mehr als 15 % erhöht	15

Die größten Unterschiede fanden sich bei einer Gebärenden, der bei einer Pulsfrequenz von 68 (90 Minuten vor Geburt) 2 ml BAB verabreicht wurden und die 55 Minuten später eine Pulsfrequenz von 120 hatte, sowie bei einer weiteren Gebärenden, der bei einer Pulsfrequenz von 96 (90 Minuten vor Geburt) 2 ml BAB verabreicht wurden und bei der 45 Minuten später eine Pulsfrequenz von 68 gemessen wurde. Für diese Veränderungen kann außer der BAB-Applikation kein Grund angegeben werden. Insgesamt gesehen konnte eine ganz leichte Tendenz zur Pulserhöhung festgestellt werden.

Kindliche Herztonfrequenzänderungen innerhalb

=====

90 Minuten nach Applikation von BAB (Abb. 16)

Zahl der Applikationen	209
Mehr als 15 % erniedrigt	3
Innerhalb $\pm$ 15 %	203
Mehr als 15 % erhöht	3

Hierbei wurden folgende Extremwerte gefunden, ohne daß ersichtliche andere Gründe vorlagen:

Bei einer Gebärenden, der 9 Stunden vor Geburt 2 ml BAB verabreicht worden sind, stiegen die kindlichen Herztöne nach 25 Minuten von 140 auf 168.

Bei einer anderen Gebärenden, der 90 Minuten vor Geburt 2 ml BAB verabreicht worden sind, fielen die kindlichen Herztöne nach 80 Minuten von 132 auf 100.

Auch hier zeigten sich leichte Schwankungen der Meßwerte, aber im allgemeinen blieb die Kindliche Herztonfrequenz unverändert.

Verträglichkeit des BAB

=====

Einer Gebärenden wurden innerhalb von 5 1/2 Stunden insgesamt 8 ml BAB appliziert und anschließend wurde noch ein Einleitungsversuch mit u.a. nochmals 2 ml BAB gemacht. Trotz dieser hohen Dosierung wurde nichts Nachteiliges beobachtet.

Innerhalb 90 Minuten nach Applikation von BAB wurden folgende Nebenwirkungen registriert:

Zahl der Applikationen	459		
Erbrechen	bei	16 ¹⁾	Gebärenden
Fingerkribbeln	"	10 ²⁾	"
Übelkeit, Schwindel	"	8	"
Unruhe	"	5	"
Müdigkeit	"	5	"
Brechreiz	"	2	"
Sodbrennen	"	2	"
Brennen in der Magengegend	"	1	"
Hitzegefühl	"	1	"

Fußnoten: 1. Das Erbrechen trat durchschnittlich 30 Minuten nach Applikation auf.

2. Das Fingerkribbeln trat durchschnittlich 20 Minuten nach Applikation auf.

Lediglich Erbrechen und Fingerkribbeln kamen etwas häufiger vor, hielten sich aber mit 3,5 % und 2,2 % im Rahmen. Andere Ursachen außer der BAB-Applikation kamen für diese Erscheinungen nicht in Frage.

Da die Nebenwirkungen so selten sind, darf man annehmen, daß die nach BAB-Applikation aufgetretenen unerwünschten Wirkungen nicht mit dem Medikament zusammenhängen, obwohl für diese unerwünschten Wirkungen in vielen Fällen keine anderen Ursachen festzustellen waren.

D. Diskussion

=====

Eine objektive klinische Prüfung der Spasmolysewirkung eines Medikamentes unter der Geburt ist äußerst schwierig, da es kein physikalisches Maß für die Spasmolyse gibt. Ein Spasmolytikum beeinflusst nur einen der vielen Faktoren, die den Geburtsverlauf beeinflussen können, nämlich die Dilatation der Zervix und unter Umständen hat es einen Effekt auf die Wehentätigkeit. All die anderen Faktoren, Weichteilwiderstand, knöchernes Becken, Geburtsobjekt, Alter der Kreißenden, physische und psychische Kondition, Parität und Geburtsleitung (ZIMMER/MARTIUS/ENGELHORN 32) müßten, um objektive Vergleiche anstellen zu können, konstant gehalten werden.

Wegen dieser Schwierigkeiten muß man bei der klinischen Prüfung von Spasmalytika besonders kritisch vorgehen. Mit Hilfe tokometrischer Messungen der Wehentätigkeit kann lediglich etwas über die Wehenfrequenz und die Wehendauer ausgesagt werden. Fraglich objektivierbar sind die relativen Unterschiede von Grund- und Akmetonus vor und nach Applikation eines Spasmolytikums.

Im Tokogramm werden heute von den meisten Autoren (BODEN/GERTEIS 2, HUSSLEIN 12, JENNY 13, VORHERR/STRAUSS/FRIEDBERG 29) folgende Kriterien als Ausdruck einer spasmolytischen Wirkung gedeutet:

Grundtonaussenkung bei unverändertem oder erhöhtem Akmetonus. Daraus resultiert eine Vergrößerung der Kontraktionsamplitude. Die Wehenfrequenz sollte dabei nicht erniedrigt und die Wehendauer nicht verkürzt werden.

Ogleich die Veränderungen der tokometrischen Kurven nach der intramuskulären Applikation von BAB stark variierten, so konnte doch eine allgemeine Tendenz der Veränderungen im Sinne eines spasmolytischen Effektes festgestellt werden:

Der Grundtonus wurde gesenkt, während bei der nicht medikamentös behandelten Vergleichsgruppe der Grundtonus eine leichte Erhöhung zeigte. (Tab. 3 und Abb.17)

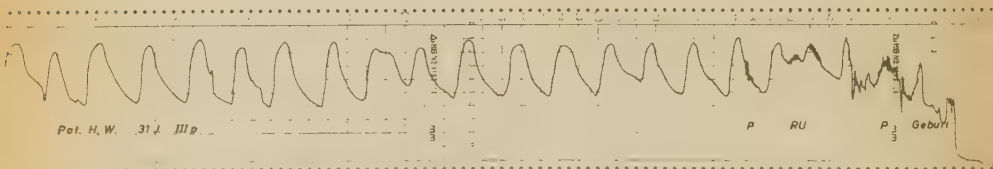


Abb. 17 Anstieg des Grundtonus vor Geburt und tokographische Darstellung der Geburt.

(P = Preßwehen, RU = Rectaluntersuchung).

Die Gebärende ist nicht medikamentös beeinflusst.

Auch nach BERGER 1, FREY 7, JENNY 13 bleibt der Grundtonus im Verlauf einer Geburt gleich oder steigt leicht an. Umso höher ist die Grundtonus-Senkung in über der Hälfte der Fälle nach BAB-Applikation zu werten.

Auch die zweite "Forderung" wurde erfüllt:

Der Akmetonus war nach Applikation von BAB ständig erhöht. Aus Grundtonussenkung und Akmetonuserhöhung ergibt sich eine Vergrößerung der Kontraktionsamplitude.

Schließlich zeigte die Wehenfrequenz eine leichte Steigerung und die Wehendauer blieb unverändert. Diese Veränderungen weisen auf eine Steigerung der Wehentätigkeit hin.

Nach der rectalen Verabreichung von BAB konnten in den anschließenden 60 Minuten keine eindeutigen Veränderungen der tokometrischen Kurven gefunden werden. Ob die geringfügigen, nach einer Stunde erst beginnenden Änderungen einzelner Meßwerte tatsächlich noch einen Medikamenten-Effekt darstellen, kann aufgrund vorliegender Ergebnisse nicht beurteilt werden.

Im übrigen ist zu bemerken, daß Suppositorien zur tokometrischen Überprüfung wenig geeignet sind, weil zuviel Zeit vergeht, bis ein Effekt erwartet werden kann.

Die tokometrischen Untersuchungen zeigen also nach intramuskulärer BAB-Applikation in der Mehrzahl der Fälle Zeichen, die für einen spasmolytischen Effekt sprechen, während nach rectaler Applikation des BAB zumindest in der folgenden Stunde kein Effekt feststellbar ist. Da aber besonders unter der Geburt die schnelle Wirkung eines applizierten Medikamentes gefordert werden muß, erscheint die Verwendung von BAB-Suppositorien in der Geburtshilfe - im Gegensatz zur intramuskulären Verabreichung - wenig ratsam.

Eine oxytocinähnliche Wirkung, wie sie JUNG (16) und HUBER (11) bei Prüfung von Spasmolytika gefunden haben, wurde bei BAB einmal beobachtet (Abb. 18).

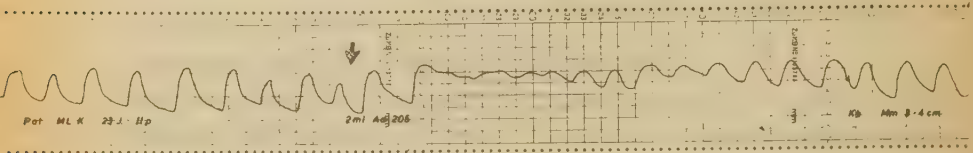


Abb. 18 Oxytocinähnliche Wirkung des BAB (Kb = Kindsbewegung, Mm = Muttermundsweite. Der Pfeil zeigt die Applikation von Ad 205 = BAB an).

Eine wehenregulierende Wirkung von BAB wurde wiederholt deutlich (Abb. 19 und 20).

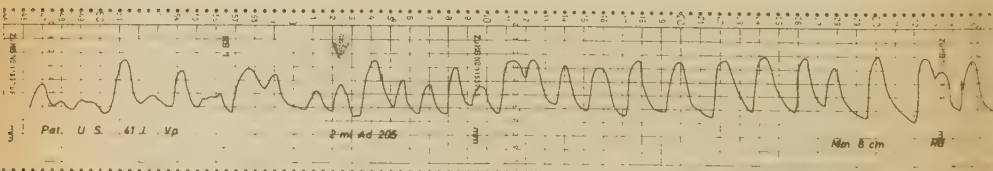
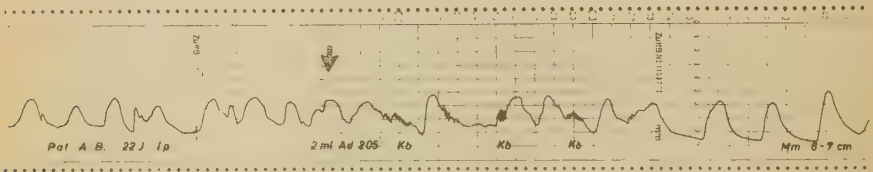


Abb. 19 und 20 Wehenregulierende Wirkung des BAB (Kb = Kindsbewegung, Mm = Muttermundsweite. Der Pfeil zeigt die Applikation von Ad 205 = BAB an. RU = Rectaluntersuchung).

Bei den Untersuchungen der Nebenwirkungen eines in der Geburtshilfe verwendeten Medikamentes kommt es vor allem darauf an, auf eventuelle Schädigungen von Mutter und Kind zu achten. Alle hierfür angestellten Untersuchungen über die Größe des Blutverlustes, über die Nachgeburtsperiodendauer, Verletzungen der Geburtswege, Vacuumextraktionen, Sectiones, über den Wochenbettverlauf, Neugeborenenzustand, Blutdruck, über die Pulsfrequenz, kindlichen Herztöne und über die Verträglichkeit des BAB zeigten keine Erhöhung der Komplikationen bzw. pathologische Veränderungen als Folge der Medikamentenapplikation.

So bleibt als gelegentlich beobachtete unerwünschte Nebenwirkung lediglich Erbrechen und Fingerkribbeln, was in 3,5 % bzw. 2,2 % aller Fälle vorkam.

Wenn auch die Methode der Untersuchungen über die analgetische Wirkung des BAB keine "meßbaren Befunde" vermittelte, so zeigen die Ergebnisse doch deutlich, daß die Kreißenden nach der Applikation des Spasmolytikums keine Schmerzerleichterung spürten.

Bei der klinischen Beurteilung des Präparates kommt man demnach zu der Ansicht, daß dieses Spasmolytikum in seiner Wirkung auf die Uterusmuskelfunktionen den Erwartungen entspricht, die an ein Spasmolytikum schlechthin und besonders bei tokometrischen Untersuchungen gestellt wird. Dabei zeigt es keine unerwünschten Nebenwirkungen.

Die mangelnde analgetische Wirkung der Substanz legt den Gedanken nahe, dieses Spasmolytikum mit einem Analgetikum zu kombinieren.

E. Zusammenfassung

=====

In klinischen Untersuchungen wurde gezeigt, daß Benzilsäure - dimethyl - octyl - ammonium - aethylester - bromid nach intramuskulärer Applikation in der Mehrzahl der Fälle tokometrische Symptome eines spasmolytischen Effektes auslöst.

Die klinische Wirksamkeit von BAB konnte nicht so deutlich gemacht werden, wie sie nach den in vitro - Untersuchungen von JUNG zu erwarten war.

Abgesehen von gelegentlichen Erbrechen und Fingerkribbeln konnten keine Unverträglichkeiten als Folge dieser Medikamenten-Verabreichung gefunden werden.

Die Mischung mit anderen Medikamenten (Dolantin, Orasthin u.a.) ist möglich.

Die intramuskuläre Injektion ist eine geeignete Applikationsart, während die Applikation von Suppositorien zu unzuverlässig ist.

Benzilsäure - dimethyl - octyl - ammonium - aethylester - bromid erscheint als wirksames Spasmolytikum ohne analgetischen Effekt.

Eine Kombination mit einem Analgetikum ist empfehlenswert.

T A B E L L E 1

MINUTEN		1-15	16-30	31-45	46-60	61-75
Grundto- nusände- rung Δ GT	Erhöht	22	22	21	23	17
	Unverändert	5	4	3	3	1
	Erniedrigt	-38	-37	-36	-29	-25
	Wirkungsquot.	-0,24	-0,24	-0,25	-0,11	-0,18
Akmeto- nusän- derung Δ AT	Erhöht	34	32	31	28	25
	Unverändert	3	6	5	5	3
	Erniedrigt	-28	-24	-25	-22	-16
	Wirkungsquot.	0,09	0,13	0,1	0,11	0,2
Kontrak- tionsäm- plituden- änderung Δ KA	Erhöht	36	38	38	32	25
	Unverändert	3	1	5	2	2
	Erniedrigt	-26	-24	-17	-20	-17
	Wirkungsquot.	0,15	0,22	0,35	0,22	0,18
Wehenfrequenzänderung Δ F		-0,3	0,8	0,7	0,3	0,6
Wehendaueränderung Δ D		0,2	0,1	0,1	0,1	0

Tab. 1 Zusammenstellung der Unterschiedswerte Δ GT, AT, KA, F und D vor und in viertelstündlichen Abständen nach intramuskulärer Applikation von 2 ml BAB.

TABELLE 2

MINUTEN		1-15	16-30	31-45	46-60	61-75
Grundto- nusände- rung Δ_{GT}	Erhöht	2	3	3	2	1
	Unverändert	1	0	1	0	0
	Erniedrigt	-2	-2	-1	-2	-3
	Wirkungsquot.	0	0,2	0,4	0	-0,5
Akmeto- nusän- derung Δ_{AT}	Erhöht	2	1	2	0	2
	Unverändert	0	3	0	2	0
	Erniedrigt	-3	-1	-3	-2	-2
	Wirkungsquot.	-0,2	0	-0,2	-0,5	0
Kontrak- tionsam- plituden- änderung Δ_{KA}	Erhöht	2	2	1	1	2
	Unverändert	0	1	1	0	0
	Erniedrigt	-3	-2	-3	-3	-2
	Wirkungsquot.	-0,2	0	-0,4	-0,5	0
Wehenfrequenzänderg. Δ_F		-0,2	0	-0,2	-0,9	0
Wehendaueränderung Δ_D		-0,1	0,2	0,5	0,5	0,2

Tab. 2 Zusammenstellung der Unterschiedswerte Δ_{GT} , Δ_{AT} , Δ_{KA} , Δ_F und Δ_D vor und in viertelstündlichen Abständen nach Applikation von 2 Suppositorien BAB.

T A B E L L E 3

MINUTEN		1-15	16-30	31-45	46-60	61-75
Grundto- nusände- rung Δ GT	Erhöht	7	4	5	5	3
	Unverändert	1	2	1	1	0
	Erniedrigt	-4	-6	-6	-3	-2
	Wirkungsquot.	-0,25	-0,17	-0,1	0,2	0,2
Akmeto- nusände- rung Δ AT	Erhöht	4	5	5	5	2
	Unverändert	1	1	0	0	0
	Erniedrigt	-7	-6	-7	-4	-3
	Wirkungsquot.	-0,25	-0,08	-0,17	0,11	-0,2
Kontrak- tionsam- plituden- änderung Δ KA	Erhöht	6	5	5	6	3
	Unverändert	0	1	2	0	0
	Erniedrigt	-6	-6	-5	-3	-2
	Wirkungsquot.	0	-0,08	0	0,3	0,2
Wehenfrequenzänderg. Δ F		0,6	0,3	0,3	1,2	0,4
Wehendaueränderung Δ D		-0,1	-0,1	-0,3	0,1	0

Tab. 3 Zusammenstellung der Unterschiedswerte Δ GT, AT, KA, F und D von Kontrollzeit und viertelstündlichen Abständen nachher. (Ohne Medikation)

----- GRUNDTONUS - und
 _____ AKMETONUS -
 - ÄNDERUNGEN

Applikation von
 2 ml Ad 205

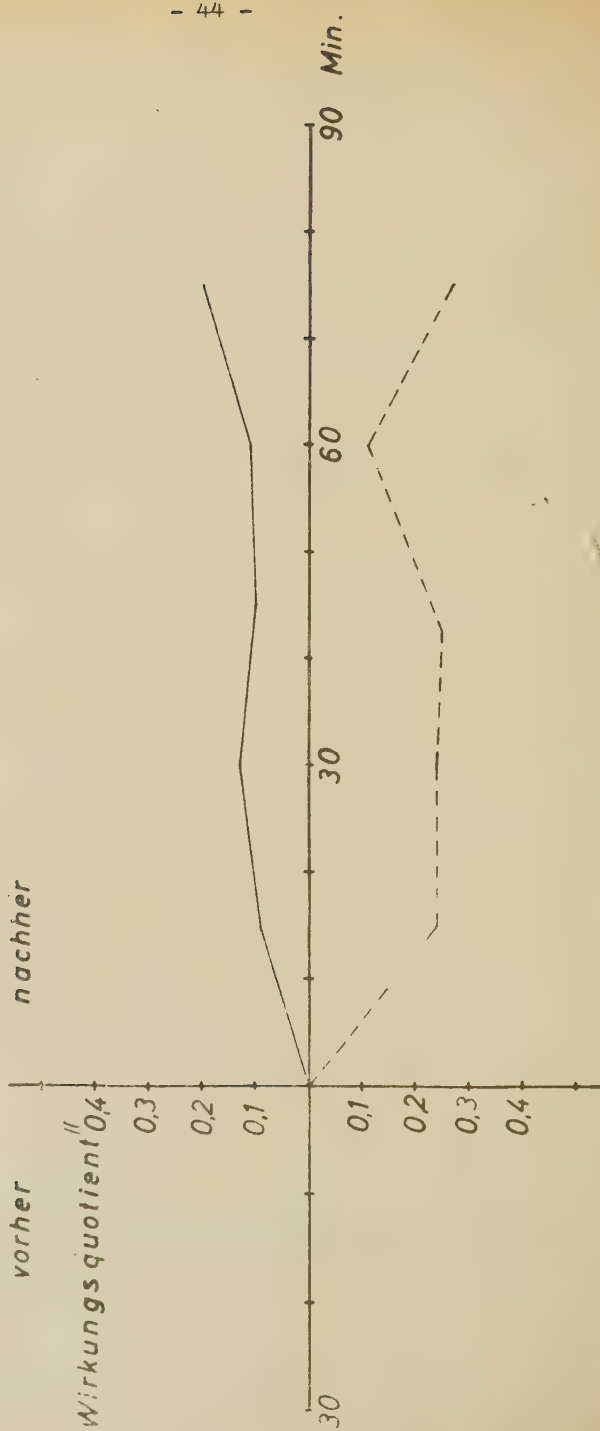


Abb. 4 GT- und AT-Änderungen nach Applikation von
 2 ml Ad 205 = BAB.

KONTRAKTIONSAMPLITUDEN

- ÄNDERUNGEN

Applikation von
2 ml Ad 205

vorher nachher

Wirkungsquotient

0,4
0,3
0,2
0,1



60

30

30

90 Min.

- 45 -

Abb. 5 KA-Änderungen nach Applikation von 2 ml Ad 205
= BAB.

----- WEHENFREQUENZ -

_____ WEHENDAUER -

_____ - ÄNDERUNGEN

Applikation von

2 ml Ad 205

vorher

nachher

Frequenz pro 15 Min.

Dauer 1,0 = 60 sec

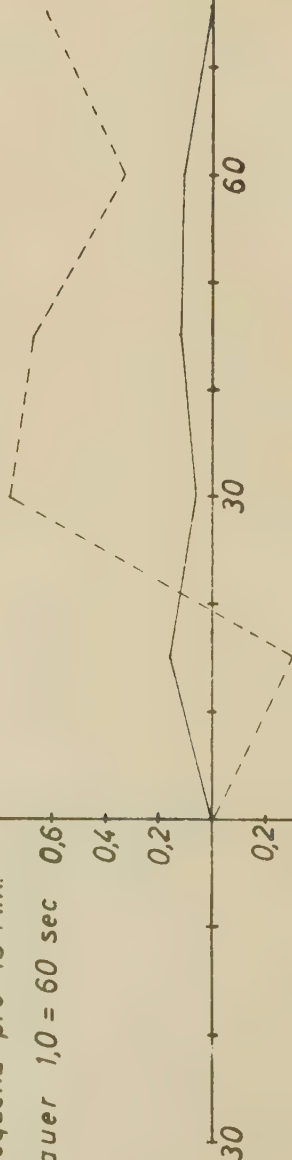


Abb. 6 F- und D-Änderungen nach Applikation von 2 ml Ad 205 = BAB.

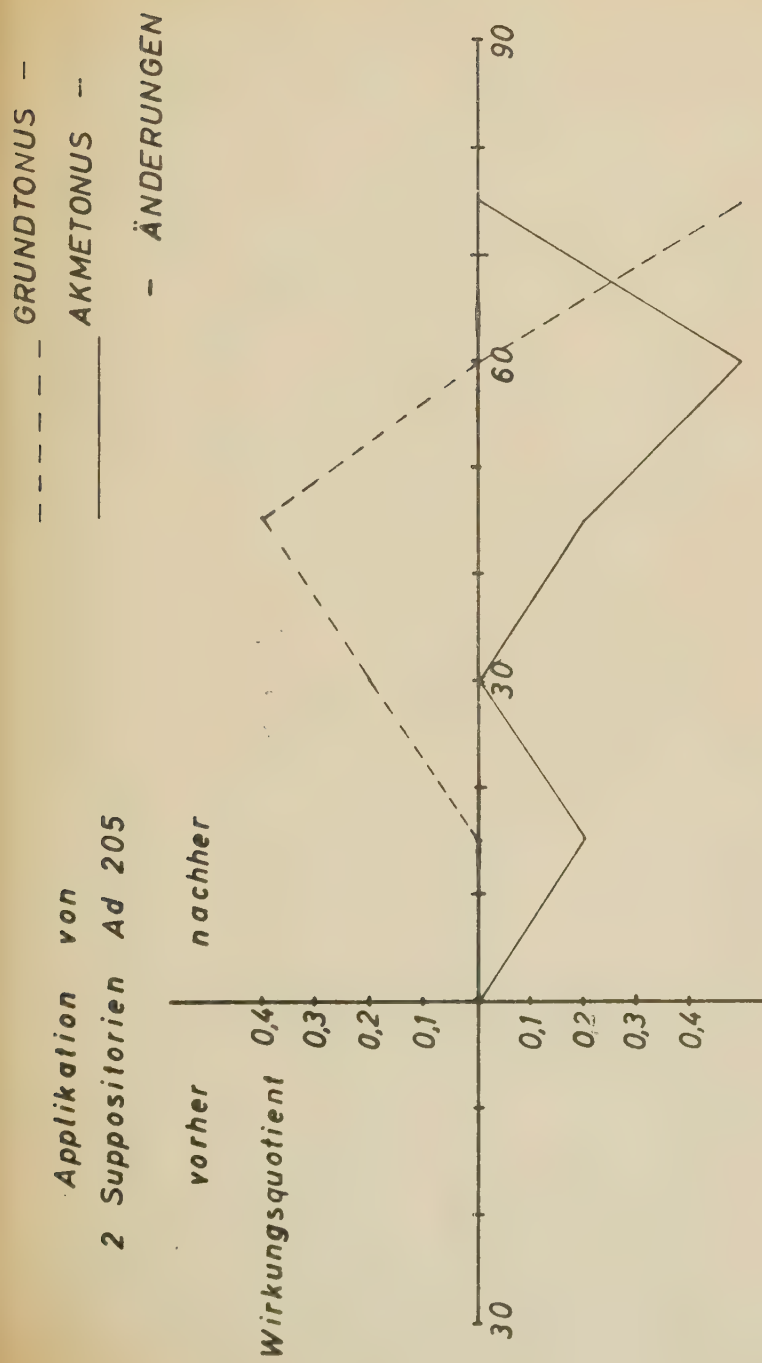


Abb. 7 GT- und AT-Änderungen nach Applikation von
 2 Suppositorien Ad 205 = BAB.

KONTRAKTION SAMPLITUDEN

ÄNDERUNGEN

Applikation von
2 Suppositorien Ad 205

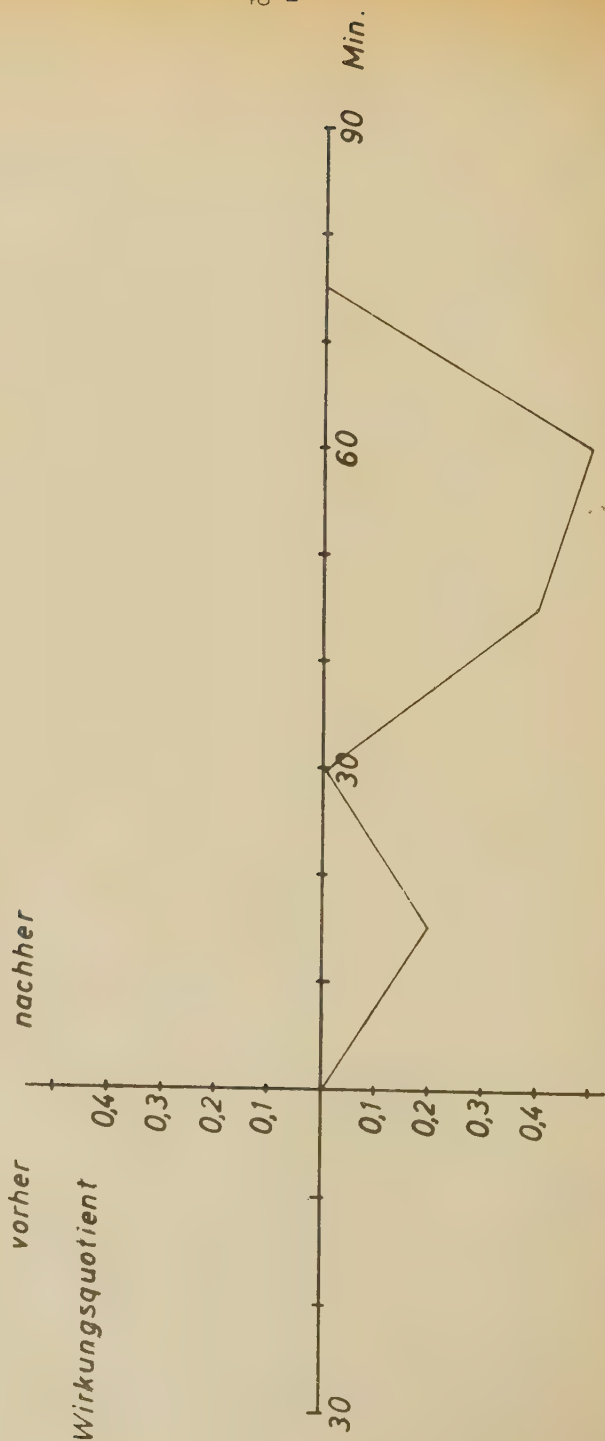


Abb. 8 KA-Änderungen nach Applikation von 2 Suppositorien Ad 205 = BAB.

----- WEHENFREQUENZ -
 _____ WEHENDAUER -
 - ÄNDERUNGEN

Applikation von
 2 Suppositorien Ad 205

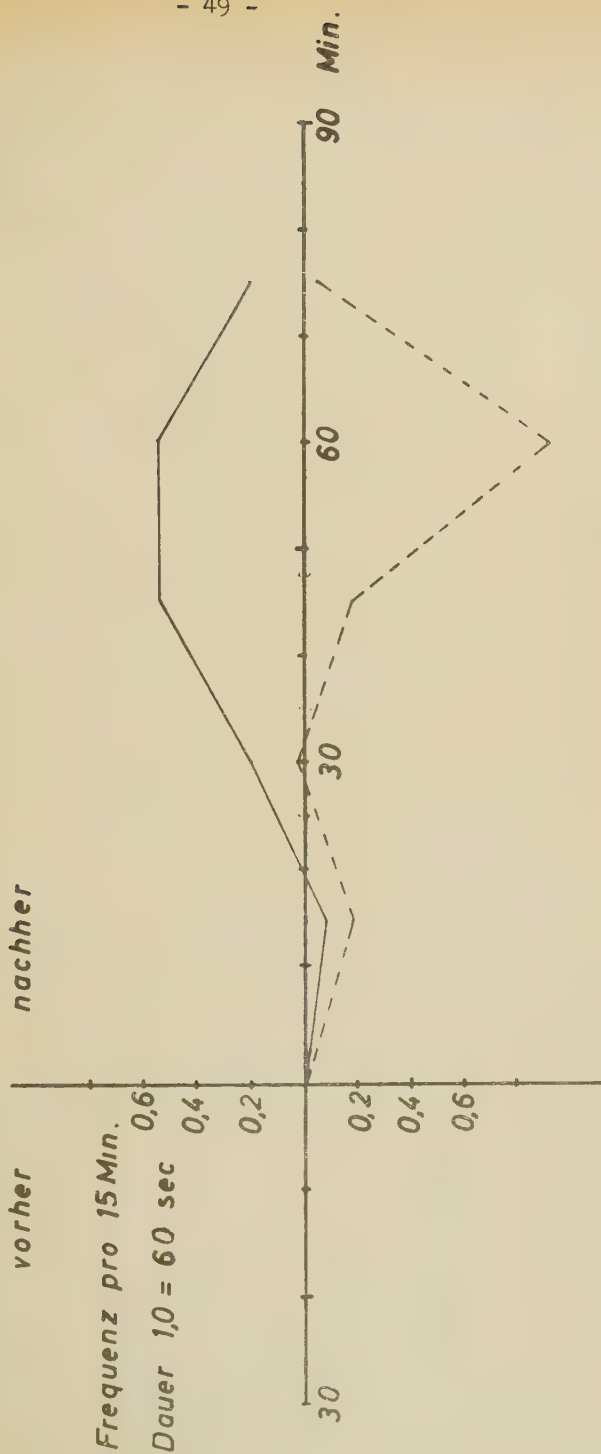


Abb. 9 F- und D-Änderungen nach Applikation von
 2 Suppositorien Ad 205 = BAB.

--- GRUNDTONUS --
 --- AKMETONUS --

-- ÄNDERUNGEN

Keine Medikation

vorher nachher

"Wirkungsquotient" 0,4

0,3

0,2

0,1

30

30

60

90

Min.

- 50 -

Abb. 10 GT- und AT-Änderungen nach Kontrollzeit. Ohne Medikation.

KONTRAKTIONSAMPLITUDEN - - ÄNDERUNGEN

Keine Medikation

vorher

nachher

"Wirkungsquotient"

0,4
0,3
0,2
0,1

30

30

60

90

Min.

Abb. 11 KA-Änderungen nach Kontrollzeit. Ohne Medikation.

WEHENFREQUENZ

WEHENDAUER

ÄNDERUNGEN

Keine Medikation

nachher

vorher

Frequenz pro

15 Min.

Dauer 1,0 = 60 sec

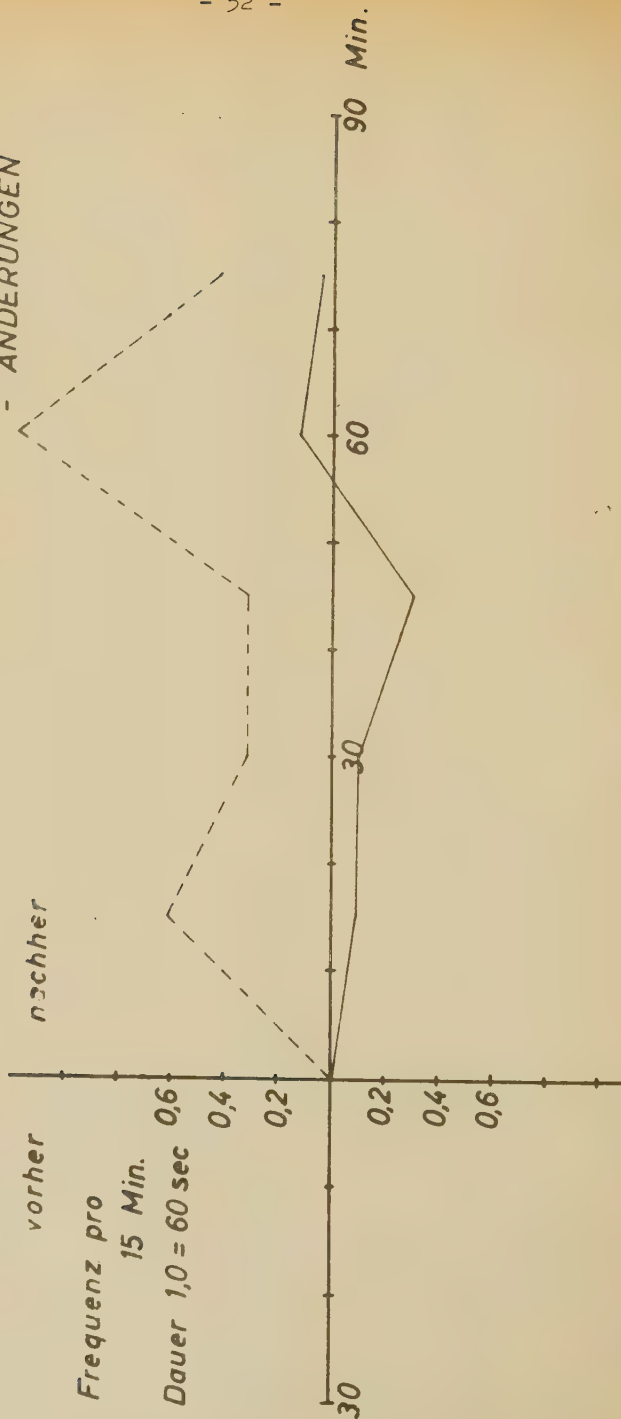
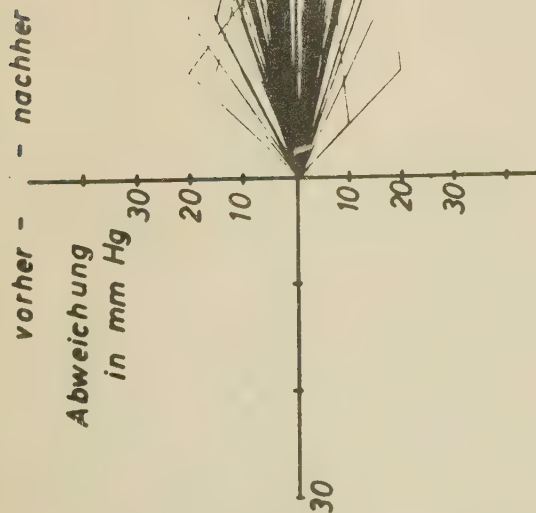


Abb. 12 F- und D-Änderungen nach Kontrollzeit. Ohne Medikation.

SYSTOLISCHE BLUTDRUCK - - VERÄNDERUNGEN

Applikation von
Ad 205



- 53 -

90 Min.

Abb. 13 Änderungen des systolischen Blutdruckes nach
Applikation von 2 ml Ad 205 = BAB.

DIASTOLISCHE BLUTDRUCK - - VERÄNDERUNGEN

Applikation von
Ad 205

vorher - - nachher

Abweichung
in mm Hg



Abb. 14 Änderungen des diastolischen Blutdruckes nach
Applikation von 2 ml Ad 205 = BAB.

PULSFREQUENZ - - ÄNDERUNGEN

Applikation von
Ad 205

vorher - - nachher

Abweichung
pro Min.



Abb. 15 Änderungen der Pulsfrequenz nach Applikation von 2 ml Ad 205 = BAB.

HERZTONFREQUENZ - - ÄNDERUNGEN

Applikation von

Ad 205

vorher - nachher

Abweichung

pro Min.



Abb. 16 Änderungen der kindlichen Herztonfrequenz nach
Applikation von 2 ml Ad 205 = BAB.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

=====

- 1 BERGER, M.

 Relaxation und Sedation des menschlichen Uterus.
 Fortschr. Geburtsh. Gynäk., vol 16 pp 1 (1963)
- 2 BODEN, W., GERTEIS, W.

 Tokometrische und klinische Prüfung eines neuen
 Spasmolytikums.
 Geburtsh. Frauenheilk. 23, 11, 979, (1963)
- 3 BRUCH, H., BÖHM, W.

 Ist die Geburtszeit ein brauchbares Kriterium
 für Arzneimittelprüfungen in der Geburtshilfe?
 Zbl. Gynäk. 43, 1702, (1959)
- 4 CALDEYRO-BARCIA, R., ALVAREZ, H., POSEIRO, J. J.

 Normale und annormale Uteruskontraktilität
 während der Geburt.
 Triangel Band II Nr. 2 (1955)
- 5 DUBRAUSZKY

 Wieviel Muskulatur enthält die Gebärmutter?
 Geburtsh. Frauenheilk. 22, 10, 1022, (1962)
- 6 ENGELHARDT, A., WICK, H.

 Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung
 bei spasmolytisch wirkenden basischen Estern
 und ihren quartären Derivaten
 Arzneim.-Forsch. 10, 763, (1960)

- 7 FREY, E.
 Eine neue Apparatur mit automatischer Schreib-
 vorrichtung für die klinische Wehenkontrolle.
 Zbl. Gynäk. 1933, 545 (1933)
- 8 HERRMANN, K.
 Röntgenologische Untersuchung über die Wirkung
 eines neuen Spasmolytikums auf die Motilität
 des Gallenblase.
 Medizinische Klinik 26, 1147 (1962)
- 9 HUBER, R.
 Die Entwicklung der klinischen Wehenregistrie-
 rung
 Angabe eines eigenen Wehenschreibers.
 Z. Geburtsh. 144, 75 (1955)
- 10 HUBER, R.
 Beobachtungen über den sogenannten Tonus der
 Gebärmutter.
 Gynaecologia 141, 149 (1956)
- 11 HUBER, R.
 Die Aufhebung des Oxytocinspasmus am Uterus der
 gebärenden Frau als Test für geburtshilfliche
 Spasmolytika.
 Z. Geburtsh. Gynäk. 149, 5 (1958)
- 12 HUSSLEIN, H.
 Relaxantien in der Schwangerschaft und unter
 der Geburt.
 Fortschr. Geburtsh. Gynäk. vol 19 pp 166 (1963)

13 JENNY, J.

Hysterotonographische Untersuchungen mit Librium am Uterus in der Spätschwangerschaft, unter der Geburt und in der Postplacentalperiode. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. vol 16 pp 51 (1963)

14 JENNY, J.

Hysterotonographische Untersuchungen in der Spätschwangerschaft und unter der Geburt. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. vol 19 pp 178 (1964)

15 JUNG, H.

Wirkungsweise und Anwendung spasmolytischer Substanzen.
Geburtsh. Frauenheilk. 22, 635 (1962)

16 JUNG, H.

Tokographische Untersuchungen zur Wirkungsweise der Spasmolytika.
Geburtsh. Frauenheilk. 23, 992 (1963)

17 LANGREDER, W.

Die externe Tokometrie.
Zwanglose Abhandlungen auf dem Gebiete der Frauenheilkunde. Band 25 Editen Leipzig (1964)

18 LEUXNER, E.

Ein Beitrag zur Behandlung der Dysmenorrhoe.
Therapiewoche 12, 2, 80 (1962)

- 19 LUTZEYER, W.
Die Behandlung von Schmerzzuständen in der
Urologie.
Med. Klin. 56, 959 (1961)
- 20 MARTIUS, G.
Feinmotorische Untersuchungen über die Wirkung
spasmolytischer Medikamente.
Geburtsh. Frauenheilk. 20, 553 (1960)
- 21 NIESEL, P., WEIGELIN, E.
Untersuchungen über die Wirkung von Benzil-
säuredimethyloctylammoniumaethylesterbromid
auf die Hirngefäße.
Die medizinische Welt Nr. 20, 1148 (1962)
- 22 PACK, J.
Klinische Untersuchungen zur Wirksamkeit von
Spasmolytika und Analgetika unter der Geburt.
Inaugural-Dissertation I. Universitäts-Frauen-
klinik München (1960)
- 23 RECH, W.
Ein neues Verfahren zur selbsttätigen fort-
laufenden Registrierung der Wehentätigkeit.
Arch. f. Gynäk. 157, 458 (1934)
- 24 REYNOLDS, S. R. M., HARRIS, J. S., KAISER, J. H.
Clinical Measurement of Uterine Forces in
Pregnancy and Labor.
Thomas, Springfield 1954 (1954)

- 25 SAUTER, H.
Grundlagen und Technik der äußeren Wehenmessung.
Gynaecologia 129, 209 (1950)
- 26 SCHIRMACHER, H.
Zur Pathogenese und Therapie der Dysmenorrhoe.
Deutsches medizinisches Journal, 10, 299 (1962)
- 27 SIENER, H.
Über die Wirkungslosigkeit der geburtshilfli-
chen Spasmolytika.
Geburtsh. Frauenheilk. 22, 1400 (1962)
- 28 STEGMANN, H., WAGNER, D.
Kritische Betrachtung zur klinischen Beurtei-
lung von "spasmolytisch" wirksamen Substanzen
in der Geburtshilfe.
Geburtsh. Frauenheilk. 23, 9, 781 (1963)
- 29 VORHERR, H., STRAUSS, G., FRIEDBERG, V.
Zur Frage der medikamentösen Geburtserleich-
terung.
Geburtsh. u. Frauenheilk., 21, 548 (1961)
- 30 WAHL, F. A.
Kritik an der derzeitigen Auffassung über
die Wehenarbeit und ihre Messung.
Arch. f. Gynäk. 157, 1 (1934)
- 31 WOLF, W.
Bedeutung von Gebärmutterinnendruck und Ge-
bärmutterhärte für die Wehenmessung und künst-
liche Wehenerregung.
Arch. Gynäk. 171, 603 (1941)

- 32 ZIMMER, F., MARTIUS, G., ENGELHORN, K.

Der Wirkungsmechanismus der Spasmolytika
unter der Geburt.

Dtsch. med. Wschr. 85, 883 (1960)

- 33 ZIMMER, F.

Muskelphysiologische Untersuchungen über
die Wirkung der Spasmolytika

Geburtsh. Frauenheilk. 20,6, 548 (1960)

L e b e n s l a u f
=====

Am 12.10.1936 wurde ich als Sohn des Angestellten Andreas Mühlberger und seiner Ehefrau Amalie, geb. Mohr in Niederkirchen/Kaiserslautern geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Burghaslach/Mfr. und des Humanistischen Gymnasiums in Bayreuth und München-Pasing, begann ich - nach abgelegtem Abitur - im WS 1957/58 mit dem Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich im Oktober 1960 die ärztliche Vorprüfung bestand. Nach zwei klinischen Semestern in München und einem Semester in Berlin, wurde ich aus besonderen Gründen von der Freien Universität Berlin für vier Semester beurlaubt. Im SS 1964 setzte ich mein Studium an der Münchener Universität fort, wo ich 1965 die ärztliche Prüfung abgelegt habe.

